

Dosis máximas de estatinas pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9

86% de los pacientes podría alcanzar la meta de colesterol-LDL (c-LDL) < 70 mg/dL con el tratamiento de estatinas (elevando la dosis de atorvastatina desde 20 mg hasta 80 mg), y añadiendo ezetimiba cuando la estatina no fuera suficiente

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los resultados de estudios recientes (1-2), la gran mayoría de pacientes puede alcanzar los niveles de colesterol normales únicamente tomando estatinas y ezetimiba, por lo que no necesitan tomar inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Se realizó una simulación del tratamiento óptimo en una amplia muestra de pacientes que necesitaba disminuir sus lípidos, y el estudio mostró que 86% de los pacientes podría alcanzar la meta de colesterol-LDL (c-LDL) < 70 mg/dL con el tratamiento de estatinas (elevando la dosis de atorvastatina desde 20 mg hasta 80 mg), y añadiendo ezetimiba cuando la estatina no fuera suficiente. Después de alcanzar las dosis máximas de las terapias orales, únicamente 14% requerirá tomar un inhibidor de la PCSK9 para llegar a los valores meta (<70 mg/dL) (1-2).

Para este análisis utilizaron la base de datos MarketScan Research para identificar una cohorte contemporánea y representativa de los pacientes estadounidenses con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (denominada cohorte basal). La base de datos MarketScan Research es una base de datos administrativa de Truven Health Analytics, compañía de análisis de datos que es parte de la unidad de salud IBM Watson.

De los 105.269 pacientes (57,2% del género masculino, edad media 65,1 años) con

enfermedad cardiovascular aterosclerótica diagnosticada, 53,2% estaba recibiendo estatinas antes del estudio, y únicamente 25,5% había alcanzado los niveles de c-LDL <70 mg/dL (1). La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se definió como un síndrome coronario agudo reciente, u otra enfermedad coronaria, como enfermedad cerebrovascular isquémica, o enfermedad arterial periférica. Sorprende que la mitad de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio o derrame cerebral no estaban tomando una estatina (1).

La simulación del estudio supuso que el tratamiento se fue intensificando para lograr un c-LDL <70 mg/dL, aumentando hasta la dosis máxima las estatinas, luego añadiendo ezetimiba, y finalmente el inhibidor de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) cuando fuera necesario para alcanzar los valores meta (1-2).

Los investigadores utilizaron un modelo de simulación tipo Monte Carlo, aplicado a una gran cohorte, para determinar cuántos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica requerirían de una terapia adicional para ser considerados como completamente tratados. La simulación Monte Carlo es una técnica matemática computarizada que permite a los investigadores construir modelos que realizan un análisis de riesgo al adaptar una diversidad de posibles resultados para cualquier factor que tenga un grado de incertidumbre inherente, como la respuesta a los tratamientos.

A partir de esta cohorte basal “real” se generó una población a estudiar (de un millón de pacientes, llamada cohorte de simulación) mediante un muestreo aleatorio que permitía el reemplazo de los individuos (método de *bootstrap*). El objetivo consistía en generar una cohorte con las mismas proporciones de los pacientes en Estados Unidos, con respecto a cuántos tenían enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o arterial periférica, haciéndola más representativa de toda la población.

La estimación de los parámetros estadísticos mediante *bootstrap* permite que la población de muestra represente una buena aproximación de la distribución de la población general. Para este estudio, la gran cohorte elegida por *bootstrap* permitió múltiples repeticiones de los individuos y la simulación de diversos efectos, como llevar los tratamientos hasta la dosis máxima. El modelo es muy sofisticado, debido a que incorpora la variabilidad de los individuos, ya que no todos los pacientes logran la misma reducción de c-LDL con estatinas o ezetimiba.

En la cohorte de simulación, antes del aumento en las dosis del tratamiento, 51,5% de los pacientes estaba usando monoterapia con estatinas, y 1,7% una combinación de estatinas y ezetimiba. Como se había mencionado, solo 25,2% estaban alcanzando un nivel de c-LDL <70 mg/dL.

A todos los pacientes que no estaban recibiendo ningún tratamiento de inicio se les indicó una estatina (20 mg de atorvastatina), y se estimó su efecto en el c-LDL. Cuando se requirió un tratamiento adicional (es decir, estaban por encima de la meta), se aumentó la dosis a 80 mg de atorvastatina, y cuando eso no fue suficiente se agregó ezetimiba al tratamiento y, si esto no daba resultado, se añadía alirocumab (75 mg, aumentado hasta 150 mg, si fuera necesario).

Únicamente con la monoterapia de estatinas a dosis máximas, 67,3% de los pacientes alcanzó el nivel óptimo de c-LDL, 18,7% requirió añadir ezetimiba, y 14% alirocumab (1).

De 14% de los pacientes que requirieron un inhibidor de la PCSK9, 12% alcanzó los valores objetivo al agregar la dosis más baja de alirocumab, y solo 2% precisó utilizar la dosis más alta. Después de este último paso, únicamente 0,7% de la cohorte basal no alcanzó un c-LDL <70 mg/dL (1).

En una editorial (3) se resalta que, aunque este trabajo está sujeto a limitaciones por ser una simulación, existe una gran oportunidad para mejorar los resultados del tratamiento (c-LDL) en la población con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, utilizando la terapia hipolipemiente oral, y también indica que, si se intensifican los esfuerzos para el uso correcto de estos medicamentos, el papel de los inhibidores de la PCSK9 en esta población sería únicamente para 15%.

Suponiendo que existe una intolerancia total hacia las estatinas en 10% de los pacientes (es decir, que ni siquiera podían tomar la dosis más baja), y una intolerancia parcial en 10%, descubrimos que solo aumentaríamos la proporción de pacientes que necesitarían ezetimiba en 0,9%, y el número de pacientes que necesitan un inhibidor de la PCSK9 aumentaría de 14% a 20% (2).

Los investigadores también probaron otras metas de tratamiento, y encontraron una necesidad singularmente baja de utilizar los inhibidores de la PCSK9 en todos los pacientes que recibían terapia oral optimizada. Sin embargo, en algunos escenarios hubo necesidad de emplear los inhibidores de la PCSK9 en >30% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (4).

Aunque alirocumab fue el inhibidor de la PCSK9 utilizado en el estudio de simulación, los resultados también pueden aplicarse a evolocumab (Repatha®). Los hallazgos del estudio son similares a los publicados recientemente en una carta del Departamento de Asuntos de Veteranos, quienes mostraron que sin ningún cambio en la terapia actual, 24,5% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica sería candidato para el tratamiento con evolocumab utilizando los criterios de inclusión y exclusión de FOURIER (5). Esto representa-

De 14% de los pacientes que requirieron un inhibidor de la PCSK9, 12% alcanzó los valores objetivo al agregar la dosis más baja de alirocumab

Aunque alirocumab fue el inhibidor de la PCSK9 utilizado en el estudio de simulación, los resultados también pueden aplicarse a evolocumab

ría un costo anual de 2080 millones de dólares. Sin embargo, si se emplearan las dosis máximas de estatina y ezetimiba, 60% de estos pacientes alcanzaría un c-LDL <70 mg/dL con 10% requiriendo el uso de un inhibidor de la PCSK9. La elevación de las dosis de estatinas y el uso de ezetimiba reduciría este porcentaje en 60%, lo que implica un costo total de 838 millones de dólares.

CONCLUSIÓN

La mayor parte de los pacientes con patología cardiovascular pueden conseguir reducir suficientemente el colesterol con tratamiento oral con estatinas y ezetimiba, por lo que solo unos pocos requerirán el tratamiento con alirocumab o evolocumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (9): 959-66.
2. Cannon CP, Sanchez RJ, Klimchak AC, Khan I, Sasiela WJ, Reynolds MR, Rosenson RS. Simulation of the impact of statin intolerance on the need for ezetimibe and/or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor for meeting low-density lipoprotein cholesterol goals in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019; 123 (8):1202-7.
3. Smith SC Jr. Defining potential use of nonstatin therapies to lower blood cholesterol levels. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (9):946-7.
4. Beck DL. Las dosis máximas de hipolipemiantes orales pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9 - Medscape - 21 de agosto de 2017. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901782>
5. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, y cols. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights from the department of Veterans Affairs. *Circulation* 2017; 135: 2572-4.